

Aus der Abteilung für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
im Klinikum Steglitz des Fachbereichs
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. Dr. R. Stellmach)

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR
INTRAARTERIELLEN CHEMOTHERAPIE MIT
⁵⁷CO-BLEOMYCIN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eberhard Löer
aus Büren

~~1987~~
1983

Aus der Abteilung für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
im Klinikum Steglitz des Fachbereichs
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin
(Leiter: Prof. Dr. Dr. R. Stellmach)

Tierexperimentelle Untersuchungen zur
intraarteriellen Chemotherapie mit ^{57}Co -Bleomycin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eberhard Lör
aus Büren

1982

Referent: Priv. Doz. Dr. Dr. Jürgen Bier

Korreferent: Prof. Dr. Gerhartz

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität

Promoviert am: 19.8.1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	5
2. MATERIAL UND METHODEN	9
2.1 Tiere	9
2.2 Radioaktive Markierung	9
2.3 Radioaktivitätsmessung	11
2.3.1 Externe Messung	11
2.3.2 Direkte Messung	13
2.4 Statistik	13
3. EXPERIMENTELLES VORGEHEN	14
3.1 ⁵⁷ Co-Bleomycin-Applikation	14
3.2 ⁵⁷ Co-Bleomycin-Ausscheidungs-Messung	20
3.3 ⁵⁷ Co-Bleomycin-Blutplasma-Messung	20
3.4 Externe ⁵⁷ Co-Bleomycin-Messung über dem Planum bukkale	21
3.5 Direkte ⁵⁷ Co-Bleomycin-Gewebe-Messung	21
4. ERGEBNISSE	22
4.1 ⁵⁷ Co-Bleomycin-Ausscheidung	22
4.2 ⁵⁷ Co-Bleomycin-Blutplasmaspiegel	22
4.3 Externe Messung über dem Planum bukkale	28
4.3.1 Relative ⁵⁷ Co-Bleomycin-Aktivitäten	28
4.3.2 Absolute ⁵⁷ Co-Bleomycin-Aktivitäten	29
4.4 Direkte ⁵⁷ Co-Bleomycin-Messung im Kopf-Hals-Bereich	31
4.5 Direkte ⁵⁷ Co-Bleomycin-Messung im Rumpf- und Extremitäten-Bereich	38

5.	DISKUSSION	39
5.1	^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidung	40
5.2	^{57}Co -Bleomycin-Blutplasmaspiegel	42
5.3	Externe Messung über dem Planum bukkale	44
5.3.1	Relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten	45
5.3.2	Absolute ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten	46
5.4	Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Kopf-Hals-Bereich	48
5.5	Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Rumpf- und Extremitäten-Bereich	51
6.	ZUSAMMENFASSUNG	52
7.	LITERATURVERZEICHNIS	54

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die medikamentöse Behandlung maligner Tumoren läßt sich bis ins Altertum zurückverfolgen (Papyrus EBERS, 1500 v. Chr.).

Moderne Ansätze zur Chemotherapie neoplastischer Zellen wurden in den 40er Jahren eingeleitet, als man durch Grün- und Gelbkreuz, Kampfgase des 1. Weltkrieges, auf die zytotoxische Wirkung von Schwefel- und Stickstofflöst aufmerksam wurde.

Nachteil aller inzwischen entwickelten Zytostatika ist ihre mangelnde Selektivität für maligne Zellen. Für die klinische Anwendung ist daher die "therapeutische Breite" eines Medikamentes entscheidend. Sie bestimmt sich aus der Differenz der kurativen, antineoplastischen Wirkung und dem toxischen Effekt des Zytostatikums auf gesunde Zellen des Gesamtorganismus.

Für die Therapie von Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich wurden inzwischen mehrere Zytostatika eingesetzt, deren Applikation meist systemisch entweder als intravenöse Injektion oder Infusion erfolgt. Um die therapeutische Breite der Medikamente zu verbessern, wurden Möglichkeiten zur Regionalisierung der medikamentösen Behandlung dieser Tumoren versucht. Dazu wurde unter anderem für Bleomycin, ein Fermentationsprodukt des *Streptomyces verticillus*, neben der intrapleurale (PALADINE et al., 1976) sowie der intratumoralen Instillation (GLASOWSKI, 1977) die intraarterielle Applikation eingeführt (HUNTINGTON et al., 1973; BERTINO et al., 1973; BITTER, 1973; HÖLTJE et al., 1974; CURIONI und QUADU, 1978; MATRAS et al., 1979).

Bleomycin wurde 1962 von UMEZAWA et al. isoliert und erstmals 1965 als Antibiotikum mit antineoplastischer Wirksamkeit von ICHIKAWA am First National Hospital in Tokio angewandt (ICHIKAWA et al., 1967).

Die chemische Struktur von Bleomycin, einem Glycopeptidgemisch, ist seit den Untersuchungen von OPPENHEIMER et al. (1979) bekannt. Die wenigstens 13 chemisch unterscheidbaren Fraktionen der Substanz (FUGII et al., 1973 a,b) bestehen jeweils aus einem Disaccharid und 6 Aminosäuren, wobei lediglich die endständigen Aminogruppen differieren (OPPENHEIMER et al., 1979).

Über den Wirkungsmechanismus von Bleomycin - gemessen an der Wachstumsinhibition maligner Zellen - konnte bisher wenig in Erfahrung gebracht werden. Die vorliegenden Beobachtungen deuten aber auf eine Bindung oder Interaktion mit der DNA hin (KUNIMOTO et al., 1967; SUZUKI et al., 1968; NAGAI et al., 1969 a,b). Daneben scheint Bleomycin In-vitro auch einem Effekt an der Zelloberfläche zu bewirken, der Tumorzellen für immunologische Mechanismen angreifbar macht (BIER et al., 1979).

Ausscheidungs- und Organverteilungsstudien wurden für Bleomycin von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt. Zuerst wurden biologische Methoden für kinetische Untersuchungen herangezogen, indem die antibakterielle Aktivität von Bleomycin in unterschiedlichen Organen bestimmt wurde (ISHZUWA et al., 1967). Später konnten diese Ergebnisse durch Verteilungsstudien mit radioaktiv markiertem Bleomycin (^3H -BLM, ^{57}Co -BLM, ^{111}Ga -BLM, ^{99}Tc -BLM, ^{111}In -BLM, ^{51}Co -BLM) ergänzt werden (UMEZAWA et al., 1968; GROVE et al., 1974; ROBBINS et al., 1974; HIGASHI et al., 1974; YEH et al., 1974; ZIMMERMANN und HALE, 1976).

Die In-vivo- und In-vitro-Stabilität der ^{57}Co -Bleomycin Markierung wurde durch die Arbeiten von van de POLL et al. (1976) und ALBERTS et al. (1979) aufgezeigt. BIER et al. (1979) bestätigte durch In-vitro- und In-vivo-Versuche die Möglichkeit der ^{57}Co -Markierung zum Nachweis von Bleomycin in Organverteilungsstudien am Tier.

Die radiokative Markierung von Bleomycin für Organverteilungs-experimente am Tier stellt möglicherweise nicht das optimale Verfahren dar, jedoch standen zur Zeit der Versuchsdurchführung noch keine Bleomycin-Radioimmunoassays zur Verfügung.

Die intraarterielle Chemotherapie von Kopf-Hals-Karzinomen mit Bleomycin wurde am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin in der Abteilung für Kieferchirurgie und Plastische Gesichtschirurgie (Leiter: Prof. Dr. Dr. Stellmach) während eines Zeitraums von ca. 5 Jahren von Prof. Dr. Dr. Bitter durchgeführt. Da aber auf Grund der Therapieergebnisse der ia. Bleomycin-Applikation im Vergleich zur systematischen Gabe durch klinische Beobachtungen keine nennenswerten Unterschiede zu registrieren waren (Bitter, persönliche Mitteilung), sollte eine tierexperimentelle Untersuchung Hinweise auf den möglichen Wert der ia. Chemotherapie mit Bleomycin geben.

Das angestrebte Ziel dieser regionalen Therapieform der Kopf-Hals-Karzinome besteht darin, durch Applikation des Zytostatikums in ein den Tumor versorgendes Gefäß mehr Wirksubstanz in der Tumorregion zu binden als nach systemischer Gabe. Dadurch sollen einerseits der zytostatische Effekt auf den Tumor verstärkt und andererseits die systemisch toxischen Nebenwirkungen durch eine gleichzeitige Reduzierung der medikamentösen Allgemeinbelastung gesenkt werden.

Die bisher unzureichende experimentelle Absicherung der intraarteriellen Chemotherapie mit Bleomycin in der Behandlung der Kopf-Hals-Tumoren und der Mangel an überzeugenden klinischen Daten für dieses Konzept haben uns dazu veranlaßt, diesen Komplex durch kinetische Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Bleomycin tierexperimentell weiter abzuklären.

In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob Variationen der Applikationsart (lokal, intraarteriell, systemisch) von ^{57}Co -Bleomycin einen Einfluß auf die Ausscheidungskinetik und die Blutplasma-Aktivität des markierten Zytostatikums haben. Damit sollten Aussagen zur Allgemeinbelastung des Organismus gemacht werden, die Rückschlüsse auf die systemische Toxizität intraarteriell applizierter Zytostatika im Vergleich zu anderen Injektionsformen zulassen.

Darüber hinaus war das Konzept des experimentellen Vorgehens von der Vorstellung bestimmt, durch Varianten der medikamentösen Applikation mögliche Änderungen der Zytostatika-Aktivitäten am geforderten Wirkungsort nachzuweisen. Dazu wurden für ^{57}Co -Bleomycin die Aktivitäten über einem hypothetischen Tumoreal (Planum bukkale) kontinuierlich über den gesamten Versuchszeitraum am lebenden Tier bestimmt. Nach Tötung der Tiere wurden die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im hypothetischen Tumoreal, den dazugehörigen drainierenden Lymphknoten 1. und 2. Ordnung und in den weiteren Geweben und Organen sowohl des Kopf-Hals-Bereiches als auch des Rumpfes und der Extremitäten bestimmt.

Um zur klinischen Situation vergleichbare Verhältnisse herzustellen, wurde unser Experimentalsystem so gewählt, daß entsprechend der klinischen Anwendung unterschiedliche i.a. Applikationsmöglichkeiten überprüft werden konnten.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Tiere

Weibliche Merino-Landschafe mit einem Körpergewicht zwischen 40 und 50 kg wurden vom Tierzuchtinstitut Winkelmann, Paderborn, Deutschland, bezogen.

2.2 Radioaktive Markierung

Lyophilisiertes Bleomycin-Sulfat (15 mg/Ampulle) wurde von der Fa. Heinrich Mack Nachf., Illertissen, Deutschland, bezogen. Es wurde ausschließlich Bleomycin einer Charge verwendet. Die Substanz wurde in 2ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und bei Raumtemperatur mit $^{57}\text{CoCl}_2$ in 0,5 n HCl inkubiert ($100\text{ }\mu\text{l} = 170\text{ }\mu\text{Ci}$; Thomas-Phillips Duphar, Düsseldorf, Deutschland). Die Lösung wurde auf einen pH von 6,5 eingestellt. Durch Dünnschichtchromatographie mit anschließender Direktmessung im Dünnschicht-Scanner (Berthold, Wildbad, Deutschland) wurde die Markierung auf ungebundenes $^{57}\text{CoCl}_2$ geprüft. Dazu wurden Kieselgelplatten (60F254, Merck, Darmstadt, Deutschland) mit 10% Ammoniumacetat und Methanol (1:1) als Laufmittel benutzt. Für alle Markierungen war mehr als 98 % des $^{57}\text{Co}^{++}$ an Bleomycin gebunden (Abb. 1).

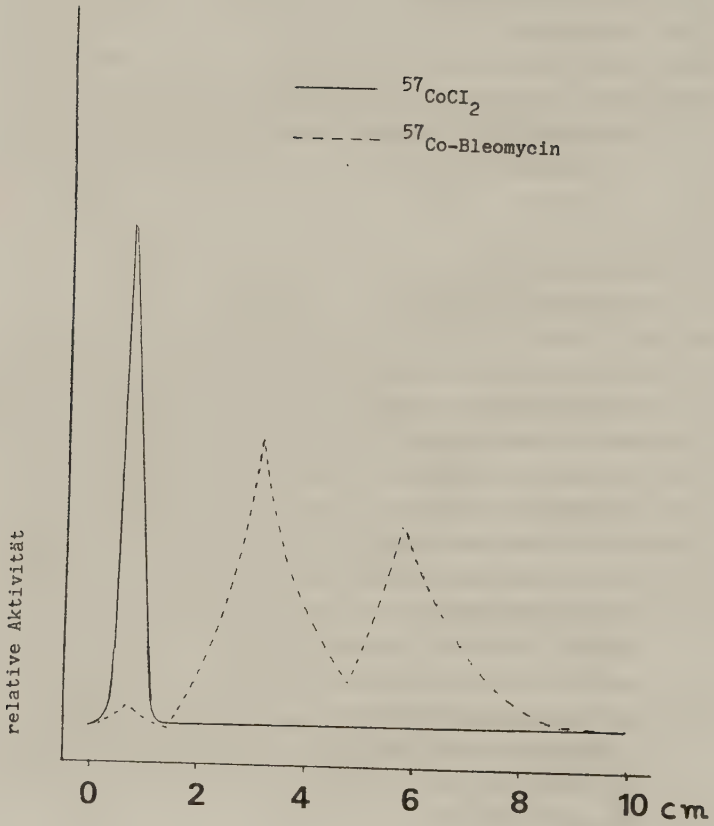


Abb. 1: $^{57}\text{CoCl}_2$ und $^{57}\text{Co-Bleomycin}$ Dünnschicht-Chromatographie (Start 0 cm, Front 10 cm)

Durch dieses Markierungsverfahren wird die chemische Struktur von Bleomycin nicht verändert. Es kommt nicht zu einer chemischen Bindung von $^{57}\text{Co}^{++}$, vielmehr zur Bildung eines ^{57}Co -Bleomycin-Chelat-Komplexes (KONO et al., 1977; van de POLL et al., 1976), der sowohl In-vivo (Abb. 2) als auch In-vitro (Abb. 3), wie die identischen Chromatographie-Peaks zeigen, stabil ist.

2.3 Radioaktivitätsmessung

2.3.1 Externe Messung

Über der hypothetischen Tumorregion im Planum bukkale wurden extern die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten bestimmt. Die Messungen wurden mit einem NaJ-Kristall (Baird Atomic, Den Haag, Niederlande), der durch einen Kollimator mit zylindrischer Bohrung (Durchmesser 3 cm) abgeschirmt war, unter definierten geometrischen Bedingungen (Entfernungsabstand Planum bukkale-Kollimator: 3 cm; Raumwinkel Planum bukkale-Szintillationsdetektor: 90°) durchgeführt. Die Schaltung erfolgte über einen Photomultiplier, Vor- und Linearverstärker und einen Diskriminator (alle Instrumente von Baird Atomic). Die durch ein Ratemeter (Baird Atomic) und einen Schreiber (Linseis, Selb, Deutschland) kontinuierlich registriereten Impulse verhielten sich proportional zur Energie der im NaJ-Kristall absorbierten Quanten und waren damit ein relatives Maß für die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in Planum bukkale. Zur Eliminierung von Strahlungsimpulsen aus der Zunge und dem kontralateralen Planum bukkale wurde ein Bleiabschirmung (1 cm) parabukkale in der Mundhöhle der Tiere plaziert. Nach Korrektur der Background-Messungen wurden die Meßwerte 1 min nach Applikation von ^{57}Co -Bleomycin als Ausgangswerte (100 %) definiert.

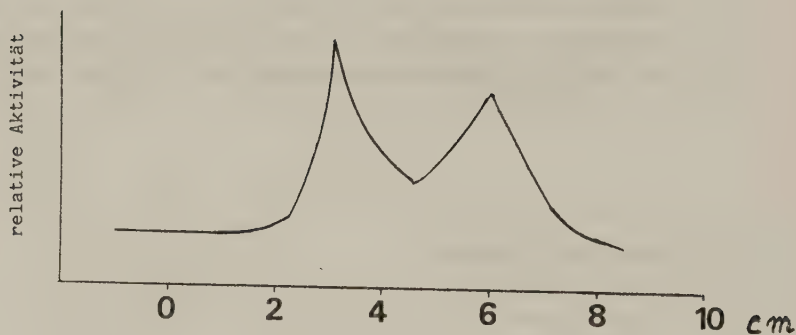


Abb. 2: ^{57}Co -Bleomycin Dünnschichtchromatographie
im Schafsurin (Start 0 cm, Front 10 cm)

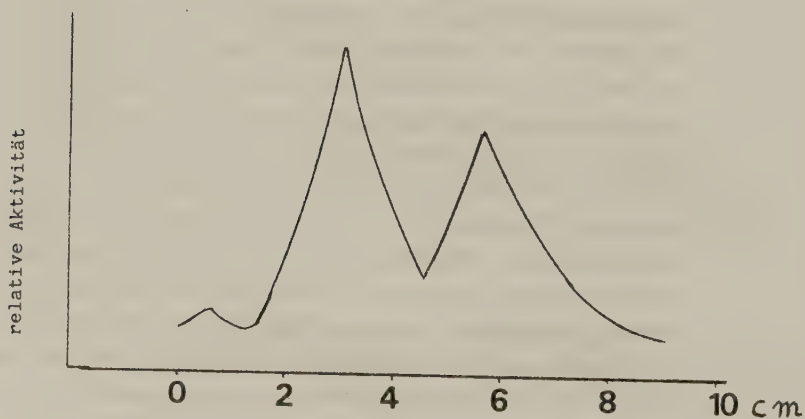


Abb. 3: ^{57}Co -Bleomycin Dünnschichtchromatographie,
7 Tage nach Markierung (Start 0 cm, Front 10 cm)

Die Relativwerte der externen ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitätsbestimmungen wurden in Absolutwerte umgerechnet. Dazu wurden die Aktivitäten der hypothetischen Tumorregion (Planum bukkale), die bei der Direktmessung (s. unten) ermittelt worden waren, mit den Relativwerten der 360 min-Messungen korreliert und dann für alle übrigen Meßzeitpunkte hochgerechnet.

2.3.2 Direkte Messung

Die Aktivitätsbestimmungen von Urin, Blutplasma und Gewebeproben wurden nach Feuchtgewichtsbestimmung im Bohrloch eines NaJ-Kristalls (Baird Atomic) unter definierten geometrischen Bedingungen durchgeführt. Das Höchstgewicht der Gewebeproben wurde auf 1.500 mg festgelegt. Dies entsprach einer maximalen Füllhöhe von 15 mm im Reagenzglas und führte damit zu keinen Füllhöhen - abhängigen Fehlmessungen. Alle Messungen wurden entsprechend der Background-Zählung und der Halbwertszeiten von $^{57}\text{Co}^{++}$, bezogen auf die Injektionszeit von ^{57}Co -Bleomycin, korrigiert.

2.4 Statistik

Die Ergebnisse wurden auf signifikante ($2\alpha < 0,05$) Unterschiede mit dem Wilcoxon-Test überprüft. Außerdem wurden die Medianwerte ($\tilde{x}$), die 20er (x_{20}) und die 80er (x_{80}) Perzentilen bestimmt.

3. EXPERIMENTELLES VORGEHEN

Die Versuche wurden mit 5 Tieren/Gruppe in Intubationsnarkose durchgeführt. Als hypothetischer Tumorort galt das rechte Planum bukkale der Mundhöhle. Diese Region wird in folgender Sequenz durch arterielle Gefäße versorgt: A. carotis externa - A. temporalis superficialis - A. transversa faciei. Als drainierende Lymphknoten 1. Ordnung der hypothetischen Tumorregion gelten der Ln. submandibularis und der Ln. parotidicus, während der Ln. retropharyngicus lateralis als drainierender Lymphknoten 2. Ordnung angesprochen wird (Abb. 4).

3.1 ⁵⁷Co-Bleomycin-Applikation

Wässriges ⁵⁷Co-Bleomycin wurde in 5 Applikationsvarianten als Bolusinjektion verabreicht:

- | | |
|--------------------|--|
| Versuchsgruppe I | Submukös (sm.) in das rechte Planum bukkale (hypthetische Tumorregion) (Abb. 5). |
| Versuchsgruppe II | Intraarteriell (ia.) in die rechte A. transversa faciei (Abb. 6) |
| Versuchsgruppe III | Intraarteriell in die rechte A. temporalis superficialis (Abb. 7). |
| Versuchsgruppe IV | Intraarteriell in die rechte A. carotis externa (Abb. 8). |
| Versuchsgruppe V | Intravenös (iv.) in die rechte V. saphena. |

In Gruppe I wurde ⁵⁷Co-Bleomycin direkt in die Mukosa injiziert. In den Gruppen II-IV wurden Katheter zur ⁵⁷Co-Bleomycin-Applikation gelegt. Tieren der Gruppe II wurde der Katheter direkt in die A. transversa faciei 2 cm nach dem Abgang des

Gefäßes aus der A. temporalis superficialis eingebunden. Für die Tiere der Gruppen III und IV wurden die Katheter in den kranialen Anteil der A. temporalis superficialis eingebracht. In Gruppe III wurde die Katheterspitze an den Abgang der A. transversa faciei aus der A. temporalis superficialis platziert und in Gruppe IV wurde die Katheterspitze in die A. carotis externa vorgeschoben.

Die Katheteranordnung war so gewählt, daß einerseits für die Gruppe II durch direkte Einbinden des Katheters in das Gefäß kein weiterer Blutstrom mehr vorhanden war und andererseits für die Gruppen III und IV das Zytostatikum nach Austritt aus der Katheterspitze mit dem Blutstrom an die hypothetische Tumorregion gelangen konnte.

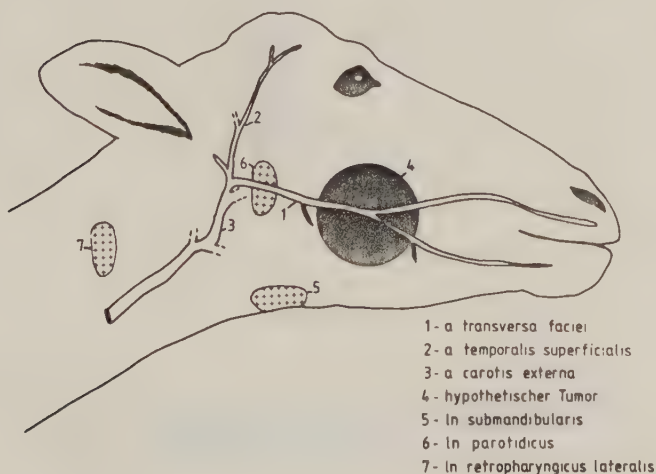


Abb. 4: Hypothetische Tumorregion (4) im Planum bukkale am Schafkopf mit arterieller Blutgefäßversorgung (1-3) und drainierenden Lymphknoten erster (5,6) und zweiter (7) Ordnung.

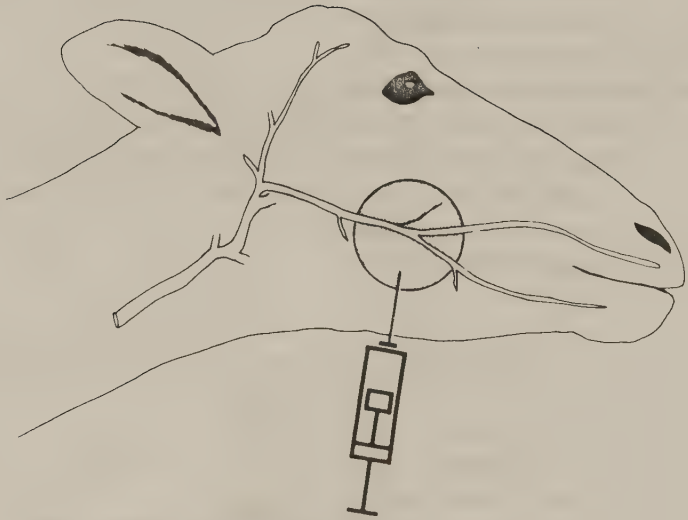


Abb. 5: Submuköse ^{57}Co -Bleomycin-Applikation in das
Planum bukkale (hypothetische Tumorregion)

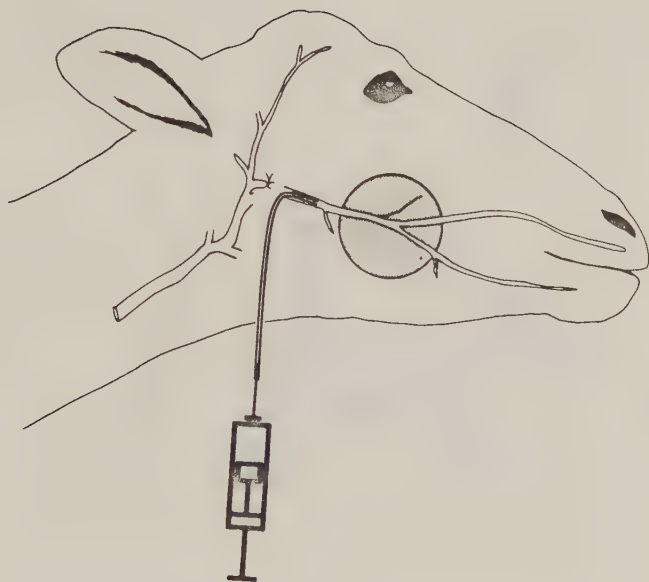


Abb. 6: Intraarterielle ^{57}Co -Bleomycin-Applikation in die A. transversa faciei.



Abb. 7: Intraarterielle ^{57}Co -Bleomycin-Applikation in die A. temporalis superficialis.

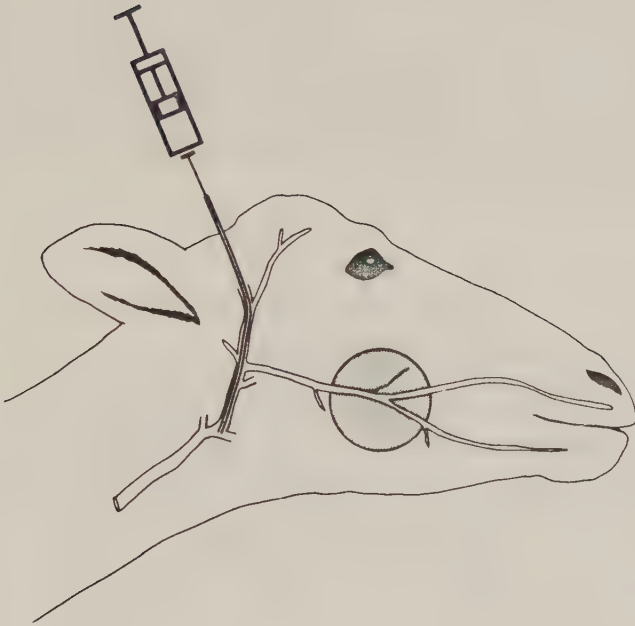


Abb. 8: Intraarterielle ^{57}Co -Bleomycin-Applikation in die A. carotis externa.

Die korrekte Katheterlage wurde durch Injektion von 2,5%igem Patentblau (Byk Gulden, Konstanz, Deutschland) geprüft. Die Tiere erhielten 0,3 mg ^{57}Co -Bleomycin/kg Körpergewicht. Das Injektionsvolumen betrug 2 ml/Tier, entsprechend einer Aktivität von 100 μCi . Die Katheter wurden entsprechend ihrem Volumen mit physiologischer Kochsalzlösung nach der Gabe von radioaktiv markierten Bleomycin nachinjiziert. Allen Tieren wurde während des Versuches über einen Vena jugularis-Katheter 1 ml physiologische NaCl-Lösung/min infundiert.

3.2 ^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidungs-Messung

Zur Bestimmung der ^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidung wurde mit einem Blasenkatheter der Urin über 6 h gesammelt und anschließend die Aktivität bestimmt. Die bei Versuchsbeginn applizierte ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität entsprach dabei 100 %.

3.3 ^{57}Co -Bleomycin-Blutplasma-Messung

Für die ^{57}Co -Bleomycin-Blutplasma-Messungen wurden über einen Vena cava inferior-Katheter nach 1, 2, 4, 8, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 min jeweils 1 ml Blut entnommen und die Blutplasma-Aktivität bestimmt.

3.4 Externe ⁵⁷Co-Bleomycin-Messung über dem Planum bukkale

Über dem hypothetischen Tumorareal im rechten Planum bukkale wurden 1 - 360 min nach Applikation von ⁵⁷Co-Bleomycin externe Aktivitätsmessungen durchgeführt. Eine Minute nach ⁵⁷Co-Bleomycin-Gabe wurde die Anfangsaktivität mit 100 % festgesetzt. Die dabei bestimmten Relativwerte wurden anschließend in Absolutwerte umgerechnet (s. oben).

3.5 Direkte ⁵⁷Co-Bleomycin-Gewebe-Messung

Die Aktivitäten folgender feuchtgewordener Gewebe und Organe wurden bestimmt: Kopf-Hals-Bereich - Planum bukkale ipsilateral (hypothetische Tumorregion) und kontralateral, Ln. submandibularis ipsilateral und kontralateral, Ln. parotidicus ipsilateral und kontralateral, Nase ipsilateral und kontralateral, Zunge, Gehirn, Schilddrüse; Rumpf- und Extremitätenbereich - Muskulatur, Haut, Knochen, Knochenmark, Fett, Lymphknoten, Herz, Lunge, Magen, Pankreas, Leber, Gallenblase, Gallensekret, Milz, Dünndarm, Dickdarm, Faeces, Niere, Nebenniere, Harnblase, Uterus. Aus der hypothetischen Tumorregion wurden 10, aus allen anderen Geweben bzw. Organen 5 Proben entnommen.

4. ERGEBNISSE

4.1 ⁵⁷Co-Bleomycin-Ausscheidung

Die ⁵⁷Co-Bleomycin-Ausscheidung wurde durch Aktivitätsmessung des Katheter-Urins der Versuchstiere bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abb. 9 dargestellt. 6 h nach ⁵⁷Co-Bleomycin-Applikation ließ sich zwischen den verschiedenen Versuchsgruppen kein signifikanter Unterschied nachweisen. Die Ausscheidung betrug für die Gruppe I (Planum bukkale) $\bar{x} = 77 \%$, Gruppe II (A. transversa faciei) $\bar{x} = 81 \%$, Gruppe III (A. temporalis superficialis) $\bar{x} = 82 \%$, Gruppe IV (A. carotis communis) $\bar{x} = 76 \%$ und Gruppe V (Vena saphena) $\bar{x} = 78 \%$.

4.2 ⁵⁷Co-Bleomycin-Blutplasmaspiegel

Die ⁵⁷Co-Bleomycin-Plasmaspiegel wurden zwischen 1 und 360 min zu 14 unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt. In Tab. 1 sind die Werte der ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivität entsprechend den unterschiedlichen Applikationsformen aufgeführt. Die daraus resultierenden Konzentrations-Zeit-Kurven sind in Abb. 10 dargestellt.

Für die sm. Injektion von ⁵⁷Co-Bleomycin (Gruppe I) ließen sich gegenüber der ia. (Gruppe II-IV) und iv. (Gruppe V) Gabe bis zur 30. Minute nach Versuchsbeginn signifikant ($2\alpha < 0,05$) niedrigere ⁵⁷Co-Bleomycin-Blutplasma-Aktivitäten nachweisen. Ab der 60. Minute bis zum Ende des Versuchs waren die Aktivitätsdifferenzen zwischen den einzelnen Versuchsgruppen nicht mehr signifikant. Die geprüften ia. Applikationsvarianten (Gruppe II-IV) unterschieden sich über den gesamten Versuchszeitraum von 1 bis 360 min in ihren ⁵⁷Co-Bleomycin-Blutplasma-Aktivitäten nicht von den Werten nach iv. Gabe (Gruppe V).

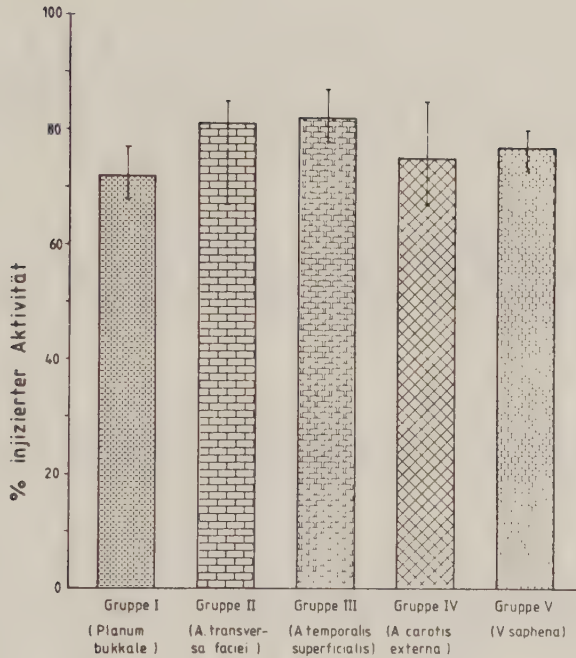


Abb. 9: ^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidung im Urin¹

- 1) Fünf Tiere/Gruppe; 0,3 mg ^{57}Co -Bleomycin/kg Körpergewicht; Medianwert mit 20er und 80er Percentile in % injizierten Dosis 6 h nach Applikation.

Tabelle 1:

⁵⁷Co-Bleomycin-Blutplasmaspiegel in der V. cava inferior¹

Versuchs- gruppe Injektionsart	I		II		III		IV		V	
	Sm. Planum bukkale	ia. A. transversa faciei	ia. A. temporalis superficialis	ia. A. carotis externa	iv. V. saphena					
1 ²	0,162 ³	7,778	9,797	8,740	7,943					
	0,089 - 0,232	6,492 - 9,731	7,907 - 9,823	7,831 - 10,205	7,065 - 8,617					
2	0,320	6,233	7,950	6,717	6,165					
	0,138 - 0,872	5,201 - 7,522	7,046 - 8,065	6,075 - 8,071	5,798 - 6,967					
4	0,471	5,112	5,923	5,184	5,087					
	0,287 - 1,210	4,027 - 5,518	4,468 - 6,010	4,602 - 6,240	4,486 - 5,549					
6	0,621	4,160	4,900	4,495	4,391					
	0,352 - 1,406	3,313 - 4,811	3,709 - 5,138	3,809 - 5,165	3,870 - 4,865					
8	0,690	3,770	4,414	3,879	3,721					
	0,403 - 1,265	2,942 - 4,118	3,321 - 4,496	3,261 - 4,707	3,153 - 4,676					
10	0,816	3,360	3,968	3,570	3,481					
	0,550 - 1,588	2,809 - 3,825	2,818 - 4,134	2,988 - 4,052	3,062 - 4,104					
15	0,928	2,815	3,247	3,078	2,945					
	0,684 - 1,637	2,407 - 3,270	2,327 - 3,370	2,674 - 3,355	2,427 - 3,617					
30	1,096	2,016	2,408	2,249	2,052					
	0,980 - 1,676	1,791 - 2,326	1,638 - 2,440	1,819 - 2,435	1,583 - 2,733					
60	1,111	1,321	1,633	1,504	1,316					
	1,000 - 1,559	1,152 - 1,494	1,228 - 1,699	1,201 - 1,578	1,033 - 2,048					
120	1,083	0,759	0,907	0,757	0,783					
	0,848 - 1,165	0,599 - 0,832	0,774 - 0,951	0,726 - 0,908	0,590 - 1,448					
180	0,835	0,481	0,569	0,478	0,487					
	0,628 - 0,877	0,298 - 0,503	0,502 - 0,650	0,468 - 0,587	0,310 - 1,025					
240	0,559	0,302	0,366	0,372	0,344					
	0,521 - 0,583	0,170 - 0,343	0,349 - 0,448	0,319 - 0,418	0,202 - 0,720					
300	0,389	0,202	0,259	0,259	0,229					
	0,359 - 0,422	0,129 - 0,253	0,221 - 0,321	0,219 - 0,317	0,151 - 0,571					
360	0,278	0,156	0,199	0,185	0,163					
	0,209 - 0,315	0,080 - 0,166	0,167 - 0,240	0,168 - 0,287	0,130 - 0,383					

1) Fünf Tiere/Gruppe; 0,3 mg ⁵⁷Co-Bleomycin/kg Körpergewicht $\approx$ 100 μ Ci pro Tier.2) Zeit in Minuten nach ⁵⁷Co-Bleomycin-Applikation.3) Medianwerte ($\bar{x}$) mit 20er und 80er Perzentile in % der injizierten Dosis/1 % Körpergewicht.

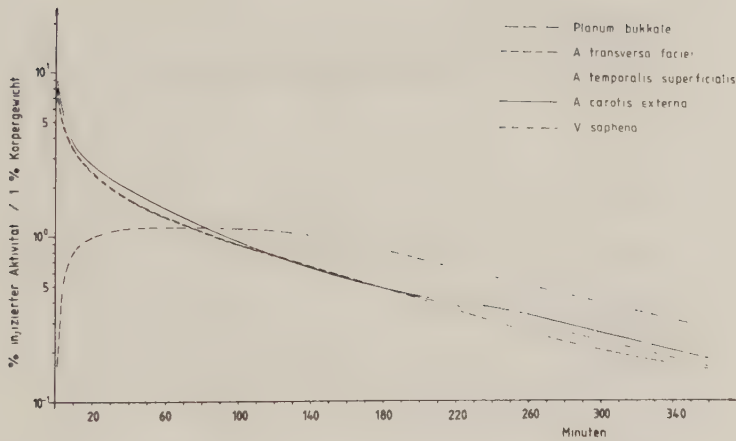


Abb. 10: ^{57}Co -Bleomycin-Blutplasma-Aktivität in der Vena cava inferior¹

1) Fünf Tiere/Gruppe; 0,3 mg ^{57}Co -Bleomycin/kg Körpergewicht; Medianwerte ($\tilde{x}$) aus Tab. 1.

Entsprechend den Konzentrations-Zeitverläufen für die ^{57}Co -Bleomycin-Blutplasmaspiegel (Abb. 10) imponierten für die ia. (Gruppe II-IV) und iv. (Gruppe V) injizierten Tiere identische initiale und terminale Halbwertszeiten (Tab. 2). Für die sm. behandelten Tiere (Gruppe I) war dagegen die terminale Halbwertszeit signifikant ($2\alpha < 0,05$) gegenüber allen anderen Versuchsgruppen verlängert.

Tabelle 2:

^{57}Co -Bleomycin-Blutplasma-Halbwertszeiten in der V. cava inferior

Applikationsart	initiale Halbwertszeiten	terminale Halbwertszeiten in Minuten
s. Planum bukkale (Gruppe I)	-	139,43
ia. A. transversa faciei (Gruppe II)	12,63	97,50
ia. A. temporalis superficialis (Gruppe III)	11,03	99,20
ia. A. carotis externa (Gruppe IV)	12,53	98,25
iv. V. saphena (Gruppe V)	12,26	98,25

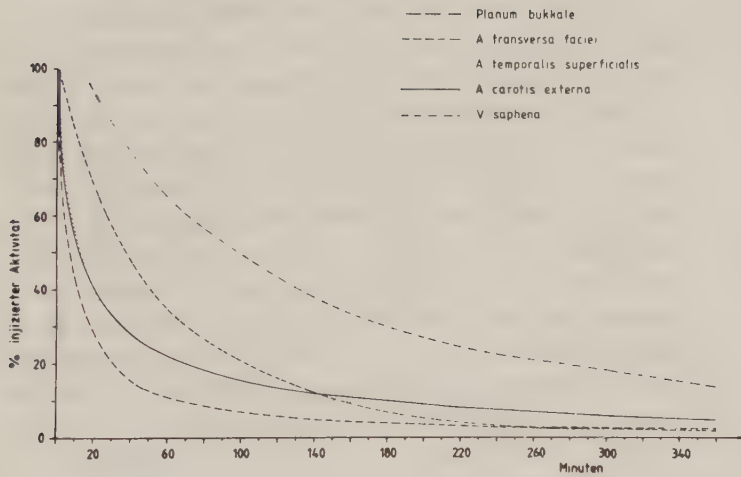


Abb. 11: Relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität in der hypothetischen Tumorregion (Planum bukkale).

4.3 Externe Messung über dem Planum bukkale

4.3.1 Relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten

Der relative Abfall der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten über dem hypothetischen Tumorareal ist für die einzelnen Versuchsgruppen in Abb. 11 dargestellt. Für iv. injizierte Tiere (Gruppe V) erfolgte der prozentuale Abfall für ^{57}Co -Bleomycin am langsamsten, gefolgt von den Tieren, die über die A. carotis externa (Gruppe IV), die A. temporalis superficialis (Gruppe III) und die A. transversa faciei (Gruppe II) ia. perfundiert worden waren. Verdeutlicht wird dieses Ergebnis durch die Berechnung der Halbwertszeiten und ihre Zerlegung in eine initiale schnelle und eine terminale langsame Komponente (Tab. 3). Während für die Gruppe V (V. saphena) die initiale Halbwertszeit mit 22,8 min und die terminale Halbwertszeit mit 142,0 min berechnet wurde, ergaben sich für die Versuchsgruppe IV (A. carotis externa) Zeiten von 10,3 bzw. 126,0 min, für die Gruppe III (A. temporalis superficialis) 9,8 bzw. 121,6 min und für die Gruppe II (A. transversa faciei) 8,9 bzw. 105,0 min.

Für die lokal sm. mit ^{57}Co -Bleomycin injizierte Versuchsgruppe (I) imponierten im Vergleich zu allen ia. Gruppen (II-IV) zuerst ein langsamerer relativer Aktivitätsabfall, der sich bis zur 135. min zwischen den Werten von Gruppe IV (A. carotis externa) und Gruppe V (V. saphena) bewegte. Zwischen der 135. und 250. min nahm der relative Aktivitätsverlust über der hypothetischen Tumorregion für die Gruppe I (Planum bukkale) gegenüber den ia. injizierten Versuchsgruppen (II-IV) zu, um ab der 250. min bis zum Ende des Versuches den schnellsten Abfall aller Versuchsgruppen zu zeigen. Entsprechend fielen die Halbwertszeiten für die Versuchsgruppe I (Planum bukkale) aus. Die schnelle initiale Komponente wurde mit 131,1 min bestimmt, während die langsame terminale Komponente 53,2 betrug.

Tabelle 3:

⁵⁷Co-Bleomycin-Halbwertszeiten im hypothetischen Tumorareal
(Planum bukkale)

Applikationsart	initiale Halbwertszeiten in Minuten	terminale
sm. Planum bukkale (Gruppe I)	13,1	53,2
ia. A. transversa faciei (Gruppe II)	8,9	105,0
ia. A. temporalis superficialis (Gruppe III)	9,8	121,6
ia. A. carotis externa (Gruppe IV)	10,3	126,0
iv. V. saphena (Gruppe V)	22,8	142,0

4.3.2 Absolute ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten

Der absolute Abfall der ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten im hypothetischen Tumorareal ist für die einzelnen Versuchsgruppen in Abb. 12 dargestellt. Für die Versuchsgruppe I (Planum bukkale) ergaben sich gegenüber allen anderen Gruppen (II-V) über den gesamten Versuchszeitraum von 1 - 360 min signifikant ($2\alpha < 0,01$) höhere ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivitäten in der hypothetischen Tumorregion. Ebenso wurden für die Versuchsgruppe II (A. transversa

faciei) während des ganzen Versuches höhere Aktivitäten ($2\alpha \leq 0,01$) im Planum bukkale bestimmt als in den Gruppen III (A. temporalis superficialis), IV (A. carotis externa) und V (V. saphena). Zwischen den Versuchsgruppen III (A. temporalis superficialis) und IV (A. carotis externa) konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Gegenüber der Versuchsgruppe V (V. saphena) waren die bestimmten Absolutwerte im hypothetischen Tumorareal für die Versuchsgruppe III (A. temporalis superficialis) bis zur 30. min und für die Versuchsgruppe IV (A. carotis externa) für die 1. min signifikant ($2\alpha \leq 0,05$) erhöht.

Die Integrale (Absolutwerte) der Konzentrations-Zeit-Kurven aus Abb. 12 verdeutlichen die Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen (Tab. 4). Gegenüber der Versuchsgruppe V (V. saphena) war das Integral der Gruppe IV (A. carotis externa) um den Faktor 1,2, der Gruppe III (A. temporalis superficialis) um 1,5, der Gruppe II (A. transversa faciei) um 2,9 und der Gruppe I (Planum bukkale) um 1026 erhöht.

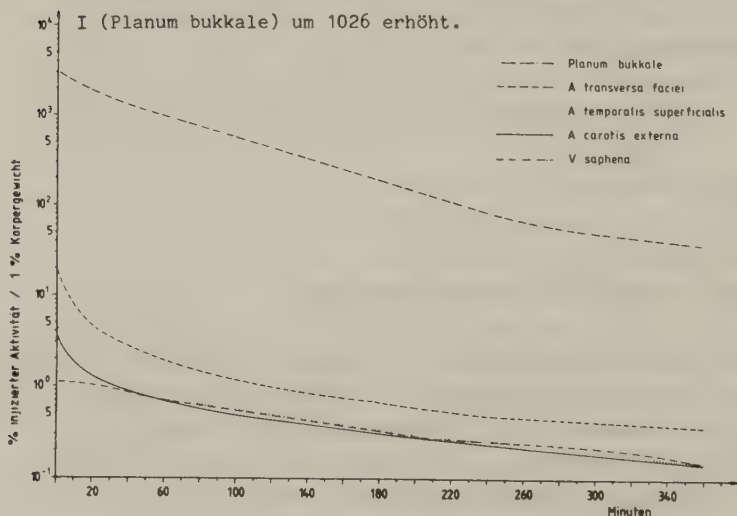


Abb. 12: Absolute ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität in der hypothetischen Tumorregion (Planum bukkale).

Tabelle 4:

Integrale (Absolutwerte) der Konzentrations-Zeit-Kurven
für ^{57}Co -Bleomycin im hypothetischen Tumoreal (Planum bukkale)

Applikationsart	Integrale
sm. Planum bukkale (Gruppe I)	156.175
ia. A. transversa faciei (Gruppe II)	440
ia. A. temporalis superficialis (Gruppe III)	226
ia. A. carotis externa (Gruppe IV)	176
iv. V. saphena (Gruppe V)	152

4.4 Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Kopf-Hals-Bereich

Die Gewebeverteilung von ^{57}Co -Bleomycin im Kopf-Hals-Bereich 6 h nach unterschiedlicher Applikationsart ist in Tab. 5 aufgeführt. Die Werte für die hypothetische Tumorregion und den ipsilateralen Ln. submandibularis sind in Abb. 13 und 14 graphisch dargestellt.

Tab. 5:

⁵⁷Co-Bleomycin-Verteilung im Kopf-Hals-Bereich 6 Stunden nach sm., ia. und iv. Applikation¹

Versuchsgruppe Injektionsart	I sm. Planum bukkale	II ia. A. transversa faciei	III ia. A. temporalis superficialis	IV ia. A. carotis externa	V iv. V. saphena
Hypothetisches Tumor- areal (Planum bukkale)	37,217 ² 23,747 - 47,531	0,374 0,276 - 0,389	0,141 0,108 - 0,184	0,148 0,121 - 0,198	0,146 0,091 - 0,155
Planum bukkale (kontralateral)	0,480 0,412 - 0,678	0,157 0,152 - 0,233	0,122 0,048 - 0,131	0,127 0,116 - 0,155	0,140 0,127 - 0,226
Un. submandibularis (ipsilateral)	7,091 5,948 - 7,555	0,286 0,223 - 0,417	0,284 0,149 - 0,504	0,388 0,342 - 0,487	0,463 0,247 - 0,534
Un. submandibularis (kontralateral)	0,515 0,446 - 0,566	0,355 0,297 - 0,440	0,286 0,132 - 0,340	0,477 0,334 - 0,591	0,579 0,469 - 0,746
Un. parotidicus (ipsilateral)	5,332 4,146 - 6,628	0,384 0,305 - 0,465	0,356 0,301 - 0,418	0,510 0,342 - 0,646	0,638 0,399 - 0,942
Un. parotidicus (kontralateral)	0,569 0,519 - 0,722	0,406 0,285 - 0,520	0,279 0,251 - 0,346	0,423 0,332 - 0,618	0,514 0,445 - 0,750
Un. retropharyngicus (ipsilateral)	0,727 0,436 - 0,766	0,420 0,361 - 0,492	0,389 0,254 - 0,443	0,571 0,404 - 0,840	0,418 0,376 - 0,528
Un. retropharyngicus (kontralateral)	0,533 0,380 - 0,741	0,458 0,335 - 0,615	0,322 0,264 - 0,429	0,385 0,309 - 0,914	0,416 0,369 - 0,532
Nase (ipsilateral)	0,495 0,483 - 1,026	0,237 0,186 - 0,410	0,219 0,187 - 0,307	0,216 0,199 - 0,275	0,205 0,155 - 0,227
Nase (kontralateral)	0,411 0,407 - 0,421	0,238 0,188 - 0,366	0,237 0,187 - 0,291	0,228 0,201 - 0,288	0,227 0,204 - 0,246
Zunge	0,282 0,244 - 0,326	0,143 0,129 - 0,220	0,148 0,082 - 0,189	0,192 0,143 - 0,299	0,241 0,174 - 0,295
Schilddrüse	0,353 0,234 - 0,368	0,148 0,132 - 0,236	0,248 0,195 - 0,248	0,204 0,143 - 0,297	0,298 0,274 - 0,314
Gehirn	0,021 0,017 - 0,024	0,014 0,010 - 0,019	0,008 0,001 - 0,011	0,012 0,003 - 0,019	0,019 0,009 - 0,043

1) Fünf Tiere/Gruppe; 0,3 mg ⁵⁷Co-Bleomycin/kg Körpergewicht ± 100 µCi pro Tier.

2) Medianwerte (X) mit 20er und 80er Perzentile in % der injizierten Dosis/1 % Körpergewicht.

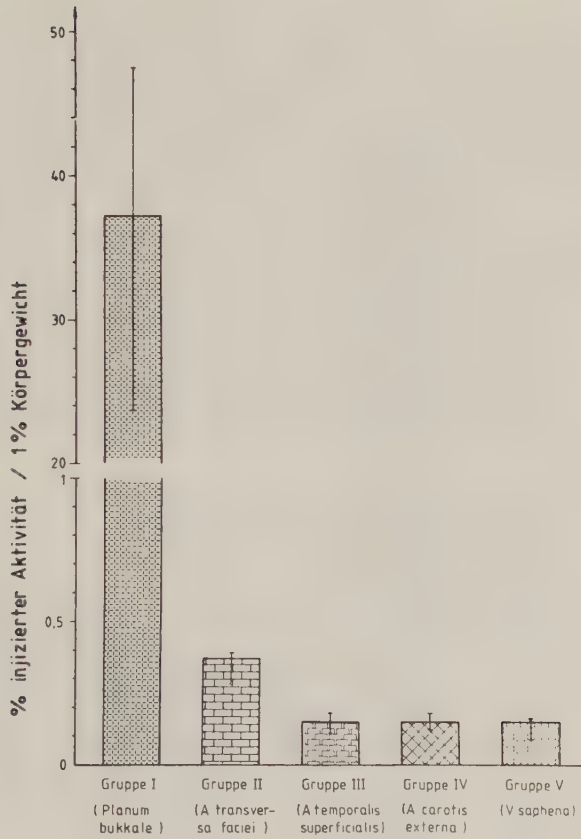


Abb. 13: ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivität in der hypothetischen Tumorregion, 6 Std. nach Applikation.

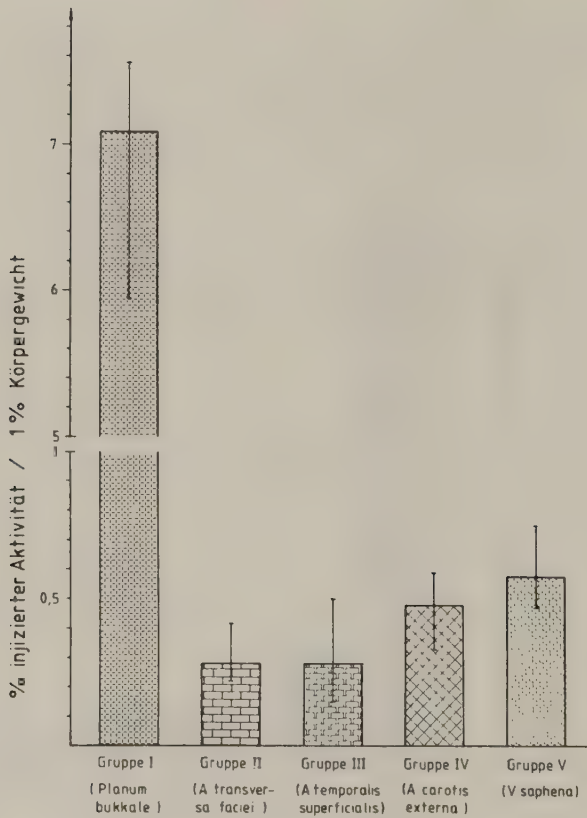


Abb. 14: ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivität im drainierenden Ln. submandibularis, 6 Std. nach Applikation.

Im hypothetischen Tumorareal (Planum bukkale) war die ⁵⁷Co-Bleomycin-Aktivität nach sm. (Gruppe I) Gabe gegenüber allen anderen geprüften Applikationsvarianten (1a. Gruppen II-IV, iv. Gruppe V) signifikant ($2\alpha < 0,01$) erhöht. Für die Injektion von radioaktiv markiertem Bleomycin in die A. transversa faciei (Gruppe II) ergaben sich sowohl gegenüber der 1a. Gabe in die A. temporalis superficialis (Gruppe III) und in die A. carotis externa (Gruppe IV), als auch gegenüber der iv. Applikation in die V. saphena (Gruppe V) signifikant ($2\alpha < 0,01$) höhere Aktivitäten im hypothetischen Tumorareal. Zwischen den Gruppen III (A. temporalis superficialis), IV (A. carotis externa) und V (V. saphena) waren dagegen keine statistisch signifikanten Aktivitätsunterschiede für ⁵⁷Co-Bleomycin nachweisbar.

Die Quotienten aus den Medianwerten der sm. injizierten Gruppe (I) und den 1a. in die A. temporalis superficialis (Gruppe I: Gruppe III = 264), in die A. carotis externa (Gruppe I: Gruppe IV = 251) bzw. iv. in die V. saphena (Gruppe I: Gruppe V = 255) applizierten Versuchsgruppen lagen um den Faktor 2,6 höher als der Quotient aus den Medianwerten der sm. und 1a. in die A. transversa faciei (Gruppe I: Gruppe II = 100) injizierten Gruppen.

Die Quotienten aus den Medianwerten der hypothetischen Tumorregion der 1a. in die A. transversa faciei (Gruppe II) und den 1a. in die A. temporalis superficialis (Gruppe II: Gruppe III = 2,6), in die A. carotis externa (Gruppe II: Gruppe IV = 2,5) sowie iv. in die V. saphena (Gruppe II: Gruppe V = 2,6) injizierten Versuchsgruppen lagen dagegen um den Faktor 100 niedriger. Die Quotienten aus den Medianwerten der Gruppe III (A. temporalis superficialis) und der Gruppe IV (A. carotis externa) bzw. der Gruppe V (V. saphena) überstiegen den Wert 1,0 nicht. Gleiches galt für den Quotienten der Gruppe IV (A. carotis externa) zu der Gruppe V (V. saphena).

Die kontralaterale Kontrollregion der sm. Gruppe (I) enthielt eine 1,3-fach höhere ⁵⁷Co-Bleomycin Konzentration als der hypothetische Tumor der ia. in die A. transversa faciei injizierten Versuchsgruppe (II); im Vergleich zur Gruppe III (A. temporalis superficialis) ergab sich ein 3,4-fach, zur Gruppe IV (A. carotis externa) ein 3,2-fach und zur Gruppe V (V. saphena) ein 3,3-fach höherer Wert.

Die das hypothetische Tumorareal drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung (Ln. submandibularis, Ln. parotidicus) imponierten 6 Stunden nach Gabe von ⁵⁷Co-Bleomycin für die Versuchsgruppe I (sm.) gegenüber allen übrigen Versuchsgruppen (Gruppen II-V) mit signifikant ($2\alpha < 0,01$) höheren Aktivitäten. Die Versuchsgruppen II-V (A. transversa faciei, A. temporalis superficialis, A. carotis externa, V. saphena) wiesen untereinander keine signifikanten Unterschiede für die drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung auf.

Die Quotienten aus den Medianwerten der sm. injizierten Gruppe (I) und den ia. (Gruppen II-IV) und iv. (Gruppe V) behandelten Gruppen lagen für den Ln. submandibularis höher (15 - 24) als für den Ln. parotidicus (8 - 14). Die gleiche Tendenz zeigte sich bei Vergleich der drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung zu den kontralateralen Vergleichslymphknoten innerhalb der sm. injizierten Gruppe (I). Der Quotient für die Ln. submandibulares (Ln. submandibularis ipsilateral: Ln. submandibularis kontralateral) erreichte den Wert 13,8, während für die Ln. parotidici der Quotient 9,4 bestimmt wurde. Für die Kontroll-Lymphknoten 1. Ordnung der kontralateralen Seite wurden für alle Versuchsgruppen (Gruppe I-V) Werte ohne signifikante Unterschiede ermittelt.

Der das hypothetische Tumorareal drainierende Lymphknoten 2. Ordnung (Ln. retropharyngicus lateralis) wies für alle Versuchsgruppen sowohl auf der hypothetischen Tumorseite, als auch auf der kontralateralen Kontrollseite keine signifikanten Aktivitätsunterschiede für ^{57}Co -Bleomycin auf.

Im ipsilateralen Nasengewebe wurden bei der sm. injizierten Gruppe (I) im Vergleich zu den anderen Gruppen (II-V) signifikant ($2\alpha < 0,01$) erhöhte Werte gemessen. Dies galt ebenso für das kontralaterale Nasengewebe. In der sm. injizierten Gruppe (I) war die Aktivität des ^{57}Co -Bleomycin in der kontralateralen Nasenhälfte signifikant ($2\alpha < 0,01$) gegenüber der ipsilateralen Nasenhälfte der Gruppen II-V erhöht. Für die ia. und iv. injizierten Gruppen (II-V) ergaben sich weder bei einem Vergleich der ipsilateralen Nasenhälften zu den kontralateralen Seiten, noch bei Vergleich der ipsilateralen Nasenhälften der Gruppen II-V untereinander, statistisch signifikante Unterschiede.

In den übrigen Geweben der Kopf-Hals-Region (Zunge, Schilddrüse, Gehirn) wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei einem Vergleich der 5 Applikationsvarianten untereinander nachgewiesen.

4.5 Direkte Messung im Rumpf- und Extremitäten-Bereich

Die Werte der ^{57}Co -Bleomycin-Verteilung in Organen und Geweben des Rumpf- und Extremitätenbereiches sind nicht dargestellt. Eine statistisch signifikant unterschiedliche Rangfolge der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in Abhängigkeit von den Applikationsarten (Gruppe I-V) ließ sich nicht nachweisen. Generell wiesen Haut, Lunge, Leber, Uterus, Niere und Harnblase hohe (^{57}Co -Bleomycin-Aktivität $> 0,3$ % der injizierten Dosis/1 % Körpergewicht), Schilddrüse, Magen, Darm, Gallenblase, Nebenniere und Pankreas mittelgradige (^{57}Co -Bleomycin-Aktivität $> 0,1$ % $< 0,3$ % der injizierten Dosis/1 % Körpergewicht) und Muskel, Fett, Knochen, Knochenmark, Herz und Milz geringe (^{57}Co -Bleomycin-Aktivität $< 0,1$ % der injizierten Dosis/1 % Körpergewicht) ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten auf.

5. DISKUSSION

Die ia. Chemotherapie zur Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen ist einerseits auf Berichte von KLOPP et al. (1950) zurückzuführen, die durch die zufällige ia. Injektion eines Zytostatikums bei einem Patienten mit Morbus Hodgkin einen verstärkten Therapie-Effekt im Vergleich zur systemischen Applikation beobachteten. Andererseits gaben im gleichen Jahr BIERMANN et al. (1950) höhere Remissionsraten nach ia. Zytostatikagabe bei der Behandlung von Hauttumoren an. Beide Autorengruppen machten unabhängig voneinander erhöhte Wirkkonzentrationen der Zytostatika im Tumorareal nach ia. Applikation für die von ihnen beobachteten Effekte verantwortlich.

Das Prinzip der regionalisierten Chemotherapie mit Bleomycin in Form der ia. Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren hat sich bisher weder experimentell noch klinisch gegenüber der systemischen iv. Applikationsform als eindeutig überlegen erwiesen. Die Diskussion für oder gegen die eine oder andere Behandlungsform wird zur Zeit noch mit Argumenten geführt, die eine klinische Entscheidung zugunsten einer Therapieart nicht zulassen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand darin, speziell für das Zytostatikum Bleomycin, das häufig bei Patienten mit Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich eingesetzt wird, zwei Teilaspekte des ia. Chemotherapiekonzeptes abzuklären.

Als erster Teilaspekt sollte die systemische Allgemeinbelastung des Organismus mit dem radioaktiv markierten Zytostatikum nach unterschiedlichen Applikationsformen geprüft werden. Entsprechend der Hypothese, daß bei der regionalen ia. Behandlung mehr medikamentöse Wirksubstanz im Perfusionsgebiet gebunden

werden soll als bei der iv. Gabe, hätte sich eine damit notwendigerweise verbundene verringerte systemische Belastung nachweisen lassen müssen. Dies galt es mit radioaktiv markiertem Bleomycin anhand der Ausscheidung und der Blutplasmawerte für ^{57}Co -Bleomycin zu prüfen.

Darüberhinaus sollte als 2. Teilaspekt eruiert werden, ob unterschiedliche ia. Applikationsvarianten im Vergleich zur systemischen bzw. lokalen ^{57}Co -Bleomycingabe zu höheren medikamentösen Aktivitäten in einem hypothetischen Tumorareal und den dazugehörigen drainierenden Lymphknoten führen.

Zu dem gewählten Versuchsmodell ist kritisch anzumerken, daß die Tiere keinen Tumor im Planum bukkale aufwiesen. Dadurch ist die Gefäßversorgung im Planum bukkale nicht direkt mit der von Tumorgewebe vergleichbar. Trotzdem erschienen die Experimente an tumorfreien Tieren gerechtfertigt, da Unterschiede der Vaskularisation nur relativen Charakter haben. Die bestimmende Größe für die Untersuchungen war die Applikationsart des Zytostatikums.

5.1 ^{57}Co -Bleomycin-Ausscheidung

In Abhängigkeit von der Applikationsart ließen sich für die Ausscheidung von ^{57}Co -Bleomycin nach sm. (Gruppe I), ia. (Gruppe II-IV) und iv. (Gruppe V) Administration keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Während der 6stündigen Versuchsdauer hatten die Tiere der einzelnen Versuchsgruppen zwischen 72 % und 82 % der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivität über die Nieren ausgeschieden. Damit war der Nachweis erbracht, daß die renale Elimination von

⁵⁷Co-Bleomycin nicht von der Applikationsart abhängig ist. Da im Kot der Tiere nur geringe Aktivitäten von ⁵⁷Co-Bleomycin nachgewiesen worden waren (Ergebnisse nicht dargestellt), ergab sich im Zusammenhang mit den hohen Urinaktivitäten die Folgerung, daß ⁵⁷Co-Bleomycin auch in dem jetzt verwandten Tiermodell fast ausschließlich renal eliminiert wird wie dies bereits für andere Tierspezies von ALBERTS et al. (1979) und unserer Arbeitsgruppe (BIER et al., 1979) beschrieben wurde.

Aufgrund dieser Befunde zur Ausscheidung von ⁵⁷Co-Bleomycin kann geschlossen werden, daß auch die Ganzkörperbelastung der Tiere mit dem markierten Zytostatikum - zumindest für den Zeitraum von 6 h - trotz unterschiedlicher Applikationsarten identisch ist. Das heißt, daß die untersuchten intraarteriellen Versuchsvarianten gegenüber der systemischen Gabe von ⁵⁷Co-Bleomycin zu keiner Applikationsart-abhängigen Änderung der Gesamtbelastung des Organismus mit ⁵⁷Co-Bleomycin führen. Bestätigt wird diese Aussage durch frühere Untersuchungen (BIER et al., 1979). In tumorfreien und tumortragenden Mäusen konnte nach iv., im., ip., sc. und it. ⁵⁷Co-Bleomycin-Injektion kein Unterschied der Ganzkörperaktivität zwischen 1 und 48 h nachgewiesen werden. Daher wurde damals die Hypothese aufgestellt, daß bei identischer Ganzkörperaktivität Variationen in der Verteilung auftreten müssen. Für die jetzt durchgeführten Untersuchungen wurden daher die Blutplasmaspiegel für ⁵⁷Co-Bleomycin als Maß für die systemische Allgemeinbelastung bestimmt.

⁵⁷Co-Bleomycin-Blutplasmaspiegel

Für ia. (Gruppe II-IV) und iv. (Gruppe V) mit ⁵⁷Co-Bleomycin injizierten Tiere ließ sich für keine der insgesamt 17 Messungen von V. cava Blut zwischen 1 und 360 min ein signifikanter Aktivitätsunterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen. Bereits bei der ersten Messung - 1 min nach der ⁵⁷Co-Bleomycin-Injektion - waren die Blutplasma-Aktivitäten der ia. und iv. behandelten Tiere identisch. Ebenso ließen sich für die initialen und terminalen Halbwertszeiten der Versuchsgruppen II-V keine relevanten Unterschiede nachweisen. Diese Befunde besagen einerseits, daß es bei keiner der geprüften ia. Applikationsvarianten im Vergleich zur iv. Gabe zu einer Blutplasma-Aktivitäts verändernden ⁵⁷Co-Bleomycin-Bindung im perfundierten hypothetischen Tumorareal (Planum bukkale) kommt. Andererseits ist die Schlußfolgerung möglich, daß die identischen Blutplasmaspiegel zu einer ebenfalls identischen allgemeinen Organbelastung führen. Das heißt, daß durch die geprüften ia. Applikationsvarianten keine Verringerung der systemischen Toxizität im Vergleich zur iv. systemischen Gabe erreicht wird.

Unseren Ergebnissen vergleichbare Befunde liegen von DIDOLKAR et al. (1978) sowohl für tierexperimentelle als auch für klinische Untersuchungen vor. Fünf Minuten nach ia. Adriamycin-Bolus-Injektion in die A. femoralis beim Hund ließen sich im Vergleich zur iv. Gabe weder Unterschiede der Adriamycin-Konzentrationen im abfließenden Blut der V. femoralis noch im systemischen Blut (gemessen in der V. jugularis) nachweisen. Gleichlautende Ergebnisse wurden für Tumorpationen berichtet, denen Adriamycin ebenfalls in die A. femoralis injiziert worden war. Erst die isolierte, extrakorporale Perfusion über einen Shunt zwischen der V. und A. femoralis führte im Vergleich zur iv. Gabe sowohl im Tierexperiment als auch bei der Anwendung am Patienten zu

stark erhöhten Adriamycin-Konzentrationen im Blut der perfundierten Extremität und zu einer Senkung der systemischen Belastung um den Faktor 25-50. Das Verfahren der extrakorporalen Perfusion ist für eine Anwendung im Strömungsgebiet der A. carotis externa allerdings nicht sinnvoll, da es durch den ausgeprägten Kolateralkreislauf zu einem "Sickerfaktor" von ca. 75 % in den allgemeinen Kreislauf kommt (STEHLIN et al., 1960).

Auch bereits 1966 von SCHEUNEMANN durchgeführte Versuche bestätigen unsere Ergebnisse. Für Kaninchen, die entweder iv. oder ia. mit Trenimon - einem stark myelotoxisch wirkenden Zytostatikum - behandelt worden waren, ließen sich weder Unterschiede im Ausmaß der Knochenmarksaplasie noch Differenzen für die periphere Leukozytopenie zwischen beiden Versuchsgruppen nachweisen.

Im Gegensatz zu diesen Befunden anderer und unseren eigenen Untersuchungen stehen Ergebnisse von BITTER (1974). Er verglich die Serumaktivitäten von ^{57}Co -Bleomycin bei einem Patienten mit einem Mundhöhlen-Karzinom nach 1-stündiger ia. und iv. Infusion. Es wurden signifikant niedrigere ^{57}Co -Bleomycin-Blutaktivitäten bis zu 5 h nach Ende der ia. Infusion bestimmt, die auf eine erhöhte Speicherung des Medikamentes im Tumoreal zurückgeführt wurden. Dieser Widerspruch muß möglicherweise auf Unterschiede der Applikationsdauer zurückgeführt werden. Während BITTER (1974) ^{57}Co -Bleomycin über 1 h infundierte, wurden unsere Messungen nach einer Bolusinjektion durchgeführt. Es erscheint daher für die Zukunft notwendig, experimentelle Untersuchungen durchzuführen, die den Einfluß der Infusionsdauer auf die ia. Therapie abklären.

Hinweise für eine verringerte systemische Belastung mit ^{57}Co -Bleomycin sind auch anhand der Blutplasma-Aktivitäten nach lokaler Injektion nicht gegeben. Die sm. Applikation (Gruppe I) führte im Vergleich zur intravaskulären Gabe (Gruppe II-V) lediglich bis zur 30. min nach Injektion zu signifikant erniedrigten ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im V. cava Blut. Dieses Phänomen muß mit einem verzögerten Transport von sm. appliziertem markierten Bleomycin aus dem Injektionsareal im Planum bukkale in den systemischen Kreislauf erklärt werden. Gestützt wird diese Annahme auch durch die signifikant verlängerte Halbwertszeit für ^{57}Co -Bleomycin in dieser Versuchsgruppe.

5.3 Externe Messung über dem Planum bukkale

Mit der externen Bestimmung der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten über dem hypothetischen Tumorareal (Planum bukkale) ließen sich zwei Feststellungen treffen. Erstens war es möglich, den relativen Abfall der Aktivitäten - gemessen in Prozent - im Planum bukkale zu bestimmen. Damit war ein Maß für die Verweildauer des markierten Zytostatikums - bestimmt als initiale und terminale Halbwertszeit - gegeben und zwar unabhängig von der absoluten Höhe der Aktivitäten. Zweitens konnten die Relativangaben durch eine Rechenoperation in Absolutwerte umgesetzt werden. Dazu wurden am Ende der externen Messung die Versuchstiere getötet, das Planum bukkale operativ entfernt und direkt gemessen. Die dabei erhaltenen Absolutwerte der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten wurden mit den externen Messungen korreliert.

5.3.1 Relative ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten

Der relative Abfall der ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten im Planum bukkale erfolgte am schnellsten für die Versuchsgruppe II (A. transversa faciei) gefolgt von der Gruppe III (A. temporalis superficialis), IV (A. carotis externa) und V (V. saphena) (Abb. 11). Erklärbar sind diese differenten Abfallsgeschwindigkeiten zwischen den einzelnen Versuchsgruppen mit einem unterschiedlich schnellen Ausgleich der Aktivitätsgradienten zwischen Planum bukkale und systemischem Kreislauf. Durch die Berechnung der Halbwertszeiten (Tab. 3) wurde deutlich, daß für die ia. injizierten Tiere (Gruppe II-IV) im Gegensatz zu den iv. (Gruppe V) behandelten Tieren der Gradientenausgleich überwiegend während der initialen Phase erfolgte, während die terminalen Halbwertszeiten nur geringe Unterschiede aufwiesen.

Aus diesem Ergebnis kann die Vermutung abgeleitet werden, daß absolute Aktivitätsunterschiede für ^{57}Co -Bleomycin im Planum bukkale zwischen den ia. Applikationsvarianten und der iv. Behandlung möglicherweise nur kurz nach der Bolusinjektion von ^{57}Co -Bleomycin auftreten. Diese Vermutung konnte nach Berechnung der Absolutwerte bestätigt werden (s.u.).

Für die sm. (Gruppe I) mit ^{57}Co -Bleomycin injizierten Tiere stellten sich im Vergleich zu allen übrigen Versuchsgruppen (II-V) besondere Verhältnisse dar. Die initiale Halbwertszeit war gegenüber den ia. injizierten Tieren (Gruppe II-IV) länger und gegenüber den iv. behandelten (Gruppe V) kürzer. Für die terminale Halbwertszeit imponierte die sm. Gruppe (I) gegenüber allen anderen Gruppen (II-V) mit einer stark reduzierten Zeit.

Diese Befunde sind ein Hinweis darauf, daß über den gesamten Versuchszeitraum der Aktivitätsgradient zwischen Planum bukkale und systemischem Kreislauf für die sm. mit ^{57}Co -Bleomycin injizierte Gruppe (I) am größten war und damit möglicherweise auch die Absolutwerte dieser Versuchsgruppe am höchsten ausfallen (s.u.).

5.3.2 Absolute ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten

Aufschluß über die absoluten Aktivitäten im Planum bukkale ergab die rechnerische Korrelation zwischen den Werten der externen Messungen und der Bestimmung der Absolut-Aktivitäten im Planum bukkale (Abb. 12). Die höchsten Absolutwerte im Planum bukkale wurden für sm. (Gruppe I) mit ^{57}Co -Bleomycin behandelte Tiere bestimmt. Sie lagen für den gesamten Versuchszeitraum signifikant über den Werten aller anderen Versuchsgruppen (Gruppe II-V). Gegenüber den iv. (Gruppe V) behandelten Tieren wurden um den Faktor 1026 höhere Aktivitäten bestimmt. Erheblich geringer fielen die Differenzen zur iv. Gruppe (V) nach supraselektiver Injektion von ^{57}Co -Bleomycin in die A. transversa faciei (Gruppe II) aus. Zwar waren zu Versuchbeginn die Aktivitäten noch um den Faktor 15 erhöht, um dann aber innerhalb von 60 min auf den Faktor 2,6 bis 2,0 abzufallen. Gemessen über den gesamten Versuchszeitraum waren die Aktivitäten im hypothetischen Tumorareal für die Versuchsgruppe II (A. transversa faciei) lediglich 3mal höher als für die Gruppe V (V. saphena).

Dieses Ergebnis macht deutlich, daß einerseits die lokale Gabe markierten Bleomycins zu der weitaus höchsten Anreicherung des Zytostatikums im hypothetischen Tumorareal führt, und daß es andererseits nach supraselektiver ia. Injektion von ^{57}Co -Bleomycin im Vergleich zur iv. Gabe nur zu einer vergleichsweise

geringen Aktivitätsanreicherung am geforderten Wirkungsort kommt. Dabei ist zu bedenken, daß die von uns gewählte supraselektive ia. Applikation überwiegend aus experimentellen Gründen gewählt wurde. Die Anwendung dieser isolierten ia. Perfusionsmethode ohne begleitenden Blutstrom besitzt aber keine direkte klinische Relevanz. Es ist nämlich nicht möglich mehrere Therapiezyklen mit dieser Methode durchzuführen, da es aufgrund des fehlenden Blutstroms innerhalb kurzer Zeit zur Thrombosierung der zu perfundierenden Gefäße kommt.

Die klinisch relevanten Applikationsarten der ia. Chemotherapie sind durch die Versuchsgruppen III und IV repräsentiert. Wie bereits bei der Diskussion der relativen Aktivitäten vermutet, tritt für diese Gruppen lediglich zu Beginn des Versuchs eine Erhöhung der Absolutwerte im Vergleich zur iv. Gabe von ⁵⁷Co-Bleomycin ein. Für die Versuchsgruppe III (A. temporalis superficialis) war im Vergleich zu Gruppe V (V. saphena) ausschließlich für den Zeitraum von 1 bis 30 min ein signifikanter Unterschied nachweisbar und das Integral der Konzentrations-Zeit-Kurven war für die Gruppe III lediglich um den Faktor 1,5 erhöht. Noch niedriger fielen die Unterschiede zwischen der Gruppe IV (A. carotis externa) und V (V. saphena) aus. Bereits 15 min nach Versuchsbeginn waren keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar und die Integrale der Konzentrations-Zeit-Kurven unterschieden sich nur noch um den Faktor 1,2.

Die von KLOPP et al. (1950) und BIERMANN et al. (1950) schon oben angeführten, die Methode inaugurierenden Positivbefunde zur ia. Chemotherapie sind mit unseren experimentellen Befunden nicht zu erklären. Möglicherweise begründet ist dieser Widerspruch mit der Verwendung unterschiedlicher Zytostatika. Im Gegensatz zu uns haben beide Arbeitsgruppen N-Lost, eine alkylierende Substanz, verwendet, die aufgrund ihrer chemischen

Reaktivität eine Serum-Halbwertszeit von nur wenigen Minuten aufweist (GOODMAN und GILMAN, 1975). Durch die schnelle Inaktivierung von N-Lost erhalten die von uns bestimmten Aktivitätsspitzen kurz nach ia. Applikation (Gruppe II-IV) einen anderen therapeutischen Stellenwert als für langsamer eliminiertes Bleomycin. Auf den entscheidenden Einfluß der medikamentösen Elimination bzw. Inaktivierung bei der ia. Chemotherapie wurde kürzlich in einer theoretischen Abhandlung von CHEN und GROSS (1980) hingewiesen. Aufgrund kinetisch-mathematischer Modelle ist nach ihrer Ansicht eine ia. Chemotherapie - wenn überhaupt - nur mit Medikamenten sinnvoll, die sehr schnell eliminiert werden. Darüber hinaus wurde von ihnen auch auf den wesentlichen Einfluß des Blutstroms in der infundierten Arterie hingewiesen. Je größer der Blutstrom ist, umso geringer fällt die Mehranreicherung des Medikamentes nach ia. Perfusion im Vergleich zur iv. Gabe aus. Diese Berechnung konnte durch unsere Untersuchung bestätigt werden. Mit steigender Selektivität der Katheterlage - A. carotis externa - A. temporalis superficialis - A. transversa faciei - wurden kurz nach Injektion von ^{57}Co -Bleomycin höhere Aktivitäten im hypothetischen Tumoreareal bestimmt.

5.4 Direkte ^{57}Co -Bleomycin-Messung im Kopf-Hals-Bereich

Bei isolierter Betrachtung der Aktivitäten im Kopf-Hals-Bereich 6 h nach Applikation wird der Wert der ia. Chemotherapie mit ^{57}Co -Bleomycin weiter in Frage gestellt (Tab. 5) (Abb. 13). Bei einer Gegenüberstellung der Aktivitäten im hypothetischen Tumoreareal nach iv. Gabe (Gruppe V) und ia. Injektion in die A. temporalis superficialis (Gruppe III) bzw. A. carotis externa (Gruppe IV) ergaben sich keine Unterschiede. Ausschließlich nach

supraselektiver Katheterisierung in die A. transversa faciei (Gruppe II) und direkter Injektion in die hypothetische Tumor-region (Gruppe I) erfolgte eine ^{57}Co -Bleomycin-Mehranreicherung um den Faktor 2,6 bzw. 255.

Tierexperimentelle Befunde zur ia. Chemotherapie sind bisher nur selten beschrieben worden. Aus den vorliegenden Daten ergeben sich aber eindeutige Hinweise, die unsere Befunde stützen und die möglicherweise einen Trend gegen die ia. Chemotherapie mit nicht alkylierenden Zytostatika zur Behandlung von Kopf-Hals-Karzinomen aufweisen. Nach ersten Versuchen von SCHEUNEMANN (1966) wurden erst wieder 1974 tierexperimentelle Untersuchungen zur ia. Tumorthherapie beschrieben (SINDRAM et al., 1974). Ratten, denen Tumoren in beide Ohrmuscheln transplantiert worden waren, wurden einseitig ia. über die A. carotis communis mit Methotrexat behandelt. Aufgrund der Beobachtungen, daß der Tumor auf der katheterisierten Seite unter der Therapie ausnahmslos stärker an Größe abnahm als auf der kontralateralen Seite, wurde für die klinische Anwendung der ia. Therapie argumentiert. In dem von SINDRAM et al. benutzten Versuchsmodell wurde die experimentelle Anordnung aber so gewählt, daß sie mit der von uns verwendeten isolierten Katheterisierung der A. transversa faciei vergleichbar ist. Die Katheter wurden nach Durchtrennung der A. carotis communis in den peripheren Gefäßstiel eingebunden, so daß eine Perfusion des Tumorareals ohne nachfolgenden Blutstrom erfolgte. Die von uns vorgelegten Werte zeigen bei dieser Behandlungsform (Gruppe II) gegenüber der iv. Vergleichsgruppe (Gruppe V) dreifach höhere ^{57}Co -Bleomycin-Konzentrationen im hypothetischen Tumorareal, womit die Befunde von SINDRAM et al. kinetisch erklärt werden können. Auf die mangelnde klinische Anwendung dieser Applikationsart wurde bereits oben hingewiesen.

Entsprechend der Idee von CREECH et al. (1958), das den Tumor versorgende Gefäßsystem über einen extrakorporalen Kreislauf zu isolieren und dabei regional begrenzt mit Zytostatika zu perfundieren, berichtete DIDOLKAR et al. (1978) über Untersuchungen zur ia. Therapie mit Adriamycin am Hund. Während die extrakorporale Perfusion über einen arteriovenösen Shunt der A. und V. femoralis zu einer ungefähr 50 mal höheren Adriamycin-Gewebekonzentration im Hinterbein des Hundes führte als nach iv. Gabe, ließen sich für die normale ia. Injektion in die A. femoralis im Vergleich zur iv. Applikation in die V. cephalica keine Gewebekonzentrationsunterschiede nachweisen. Bestätigt werden diese mit unseren Befunden vergleichbaren Ergebnisse durch eine Arbeit von KARAKOUSIS et al. (1979), die ebenfalls Verteilungsstudien für Adriamycin am Hundebein durchgeführt haben und auch keine Unterschiede zwischen ia. und iv. Zytostatikumgabe belegen konnten.

Besondere Bedeutung galt den drainierenden Lymphknoten 1. und 2. Ordnung der hypothetischen Tumorregion. Bei der Metastasierung von Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich stellen sie die primär gefährdeten Gewebestrukturen dar. Für alle geprüften ia. Applikationsvarianten von ^{57}Co -Bleomycin (Gruppe II-IV) ließen sich gegenüber der iv. Gabe (Gruppe V) keine Aktivitätsunterschiede in den drainierenden Lymphknoten 1. und 2. Ordnung nachweisen. Lediglich für die sm. injizierten Tiere (Gruppe I) wurden gegenüber der iv. (Gruppe V) und ia. (Gruppe II-IV) Gabe von ^{57}Co -Bleomycin für den Ln. submandibularis 15 bis 24 mal und den Ln. parotidicus 8 bis 14 mal höhere Aktivitäten gemessen. Damit war der Nachweis erbracht, daß die regionale ia. Chemotherapie im Vergleich zur iv. Behandlung mit ^{57}Co -Bleomycin keine den therapeutischen Effekt möglicherweise verbessernde medikamentöse Anreicherung in den das hypothetischen Tumoreareal drainierenden Lymphknoten verursacht. Ausschließlich die lokale Applikation scheint die Chance zu eröffnen auch die regionalen Lymphknoten therapeutisch effektiver angehen zu können.

Der klinische Wert der ia. Chemotherapie der Kopf-Hals-Tumoren mit Bleomycin wird kontrovers diskutiert. Eine eindeutige Präferenz für eine bestimmte intraversale Zytostatika-Applikation kann aufgrund fehlender prospektiver randomisierter Vergleichsstudien bisher nicht gesetzt werden. Eine indirekte Bewertung der ia. Therapie mit Bleomycin ist aber durch eine von SHANTA und KRISHNAMURTHI (1977) vorgelegten Arbeit möglich. In einer ersten klinischen Studie wurde ein Patientenkollektiv ia. mit Bleomycin und anschließender Radiatio behandelt, während in einer zweiten Studie die ia. Chemotherapie durch eine iv. Behandlung ersetzt wurde. Bei einem Vergleich beider Studien miteinander war kein Unterschied nachweisbar. Die ia. behandelten Patienten reagierten in 78,5 % auf die Therapie, während für die iv. therapierte Gruppe in 77,3 % ein Positiveffekt erreicht wurde.

Dagegen wurde in einer von MATRAS et al. (1979) vorgelegten Arbeit der Versuch unternommen, die ia. Chemotherapie gegenüber der iv. Behandlung zu favorisieren. Nachteil der Studie waren aber uneinheitliche Patientenkollektive, die Verwendung unterschiedlicher Zytostatika und eine ungleiche Radiotherapie für beide Behandlungsgruppen, so daß ein klinisch korrekter Vergleich nicht möglich erscheint.

5.5 Direkte ⁵⁷Co-Bleomycin-Messung im Rumpf-Extremitäten-Bereich

Die Aktivitäten für ⁵⁷Co-Bleomycin im Rumpf- und Extremitäten-Bereich - als Maß für die systemische Allgemeinbelastung - imponierten durch keine signifikant unterschiedliche Rangfolge in Abhängigkeit von der Applikationsart.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Hypothetisches Ziel der intraarteriellen Chemotherapie mit Bleomycin ist es, durch Applikation des Zytostatikums in ein den Tumor versorgendes Gefäß mehr Wirksubstanz in der Tumorregion zu binden als nach systemischer Gabe. Dadurch soll einerseits der zytostatische Effekt auf den Tumor verstärkt und andererseits die systemisch toxische Belastung des Organismus gesenkt werden.

Kinetische Untersuchungen mit ^{57}Co -Bleomycin in einem Schafmodell sollten abklären, ob die Ausscheidung und die Blutplasma-Aktivitäten - als Maß für die allgemeine Organbelastung - Unterschiede nach drei Varianten der intraarteriellen Zytostatikumgabe im Vergleich zur lokalen und intravenösen Applikation aufweisen. Dazu wurde radioaktiv markiertes Bleomycin als Bolusinjektion injiziert. Die Ausscheidung und die Blutplasma-Aktivitäten für ^{57}Co -Bleomycin wurden über einen Zeitraum von 6 h bestimmt. Für die Ausscheidung von ^{57}Co -Bleomycin konnten keine Unterschiede bei den geprüften Variationen der Applikationsart nachgewiesen werden. Die ^{57}Co -Bleomycin-Blutplasmaspiegel-Bestimmungen waren für intraarteriell und intravenös injizierte Tiere über den gesamten Versuchszeitraum identisch. Unterschiede in den Halbwertszeiten für ^{57}Co -Bleomycin ließen sich ebenfalls nicht nachweisen. Hinweise für eine verringerte systemische Belastung mit ^{57}Co -Bleomycin waren auch nach lokaler Applikation nicht gegeben. Die Blutplasma-Aktivitäten für ^{57}Co -Bleomycin waren lediglich bis zur 30. Minute nach der Injektion gegenüber allen intravaskulären Applikationsarten signifikant erniedrigt. Das Konzept der regionalen intraarteriellen Chemotherapie ließ sich damit für den Teil, der gegenüber der intravenösen Gabe eine verringerte systemische medikamentöse Allgemeinbelastung, in der Form erniedrigter Blutplasmaspiegel postuliert, durch die vorliegenden Befunde für ^{57}Co -Bleomycin nicht erhärten.

Der zweite Teil des Konzeptes der ia. Chemotherapie sieht eine höhere medikamentöse Bindung im perfundierten Areal vor. Daher sollte geklärt werden, ob unterschiedliche intraarterielle Applikationsarten von ^{57}Co -Bleomycin gegenüber der systemischen und lokalen Gabe zu höheren Aktivitäten in einem hypothetischen Tumoreal im Planum bukkale der Mundhöhle und den dazugehörigen drainierenden Lymphknoten führen. Nach der Injektion wurden die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten kontinuierlich zwischen 1 und 360 min über dem hypothetischen Tumoreal gemessen. Anschließend wurden die Tiere getötet und die Gewebe und Organverteilung von ^{57}Co -Bleomycin bestimmt. Die höchsten Aktivitäten im hypothetischen Tumoreal wurden für lokal mit ^{57}Co -Bleomycin-behandelte Tiere bestimmt. Sie lagen für den gesamten Versuchszeitraum signifikant über den Werten aller anderen Versuchsgruppen. Bei einem Vergleich der intraarteriellen Applikationsarten mit den systemischen Gaben von ^{57}Co -Bleomycin bestanden lediglich für die supraselektive intraarterielle Injektion höhere Aktivitäten im hypothetischen Tumoreal. Für die das hypothetische Tumoreal drainierenden Lymphknoten 1. Ordnung wurden ausschließlich nach lokaler ^{57}Co -Bleomycin-Injektion höhere Aktivitäten im Vergleich zu allen anderen Applikationsarten bestimmt. Aktivitätsunterschiede zwischen den intraarteriellen Applikationsformen und der systemischen Gabe von ^{57}Co -Bleomycin ließen sich für die Lymphknoten 1. Ordnung nicht nachweisen. Die ^{57}Co -Bleomycin-Aktivitäten in den drainierenden Lymphknoten 2. Ordnung wurden durch keine der geprüften Applikationsvarianten beeinflusst.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- ALBERTS, D. S., CHEN, H.-S. G., WOOLFENDEN, J. M., MOON, T. E., CHANG, S. Y., HALL, J. M., HIMMELSTEIN, K. J., GROSS J., SALMON, S. E.
Pharmacokinetics of bleomycin in man. III. Bleomycin⁵⁷CO vs Bleomycin
Cancer Chemother. Pharmacol. 3: 33-40, 1979
- BERTINO, J. R., MOSHER, M. B., DeCONTI, R. C.
Chemotherapy of cancer of the head and neck.
Cancer 31: 1141-1149, 1973
- BERTINO, J. R., BOSTON, B., CAPIZZI, R. L.
The role of chemotherapy in the management of cancer of the head and neck.
Cancer 36: 752-758, 1975
- BERDAL, P., EKROLL, T., IVERSEN, O. H., WEYDE, R.
Bleomycin and radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck - A clinical and histological study.
Proc. Int. Symp. Bleomycin (London) 53-61, 1972
- BIER, J., BENDERS, P., BITTER, K.
Ausscheidung und Organverteilung von ⁵⁷Co-Bleomycin.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3, 151, 1979
- BIER, J., BIER, H., SIEGEL, T., OHANIAN, S. H., BORSOS, T., RAPP, H. J.
Intralesional chemotherapy of line 10 tumors in strain 2 guinea pigs.
INSERM 97, 125, 1980

BIER, J., SIEGEL, T., BIER, H., OHANIAN, S. H.

Intratumorale versus intravenöse Chemotherapy in Stamm-2-Meerschweinchen mit Linie 10-Tumoren.

Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 5, 270, 1981

BIER, J., OHANIAN, S.

Bleomycin induzierte Tumorzell-Lyse durch Antikörper und Complement.

Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie, Bad Homburg, 1979

BIERMANN, H. R., SHIMKIN, M. B., BYRON, R. L., MILLER, E. R.

Effects of intraarterial administration of nitrogen mustard.

5th International Cancer Congress, Paris, 1950

BITTER, K.

Wirkung der Bleomycin-Methotrexat-Kombinat auf experimentelle Tumoren und auf Plattenepithel-Karzinome der Mundhöhle.

Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin, 1974

BITTER, K.

Relations between histology, TNM-category and results of treatment with methotrexate-bleomycin-combination in squamous cell carcinomas of the oral cavity.

J. max-fac. Surg. 1, 113, 1973

BITTER, K.

Persönliche Mitteilung

CHEN, H. S., GROSS, J. F.

Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. Cancer Treat. Rep. 1, 31, 1980

- CREECH, O. Jr., KREMENTZ, E. T., RYAN, R. F., WINBLAD, J. N.
Regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit.
Ann. Surg. 145, 616, 1958
- CURIONI, C., QUADU, G.
Clinical trial of intra-arterial polychemotherapy in the
treatment of carcinoma of the oral cavity.
J. max-fac. Surg. 6, 107, 1978
- DIDOLKAR, M. S., KANTER, P. M., BAFFI, R. F., SCHWARTZ, H. S., LOPEZ,
R., BAEZ, N.
Comparison of regional versus systemic chemotherapy with
adriamycin.
Ann. Surg. 3, 332, 1978
- FUGII, A., TAKITA, T., MAEOA, K., UMEZAWA, H.
Components of bleomycin.
J. Antibiot. 26, 396, 1973 (a)
- FUGII, A., TAKITA, T., UMEZAWA, H.,
Chemistry of bleomycin, XI.
J. Antibiot. 26, 398, 1973 (b)
- GLASOWSKI, P.
Intratumorale Bleomycin-Infiltrationstherapie bei
Plattenepitheltumoren im HNO-Bereich.
Laryng. Rhinol. 56, 543, 1977
- GOODMAN, L. S., GILMAN, A.
The pharmacological basis of therapeutics.
Fifth Edition, Macmillan Publishin Co., New York, USA 1975
- GROVE, R. B., ECHKELMAN, W. C., REBA, R. C.
Distribution of lebeled bleomycin in normal and tumor-
bearing mice.
J. Nuc. Med. 14, 917, 1974

HIGASHI, T., KANNO, M., TOMURA, K.

Comparison of uptake of ^{67}Ga -Citrate and ^{57}Co -Bleomycin in tumor using a semiconductor detector.

J. Nucl. Med. 15, 1167, 1974

ICHIKAWA, I., MATSUDA, A., YAMAMOTO, K., TSUBOSAKE, M., KAIHASA, T.,
SAKAMOTO, K., UMEZAWA, H.

Biological studies on bleomycin A. J. Antibiot., Ser. A 20,
149, 1967

ISHIZIKA M., TAKAYAN, H., TAKEUCHI, T.

Activity and toxicity of bleomycin.

J. Antibiot. 22, 15, 1967

HÖLTJE, W. J., LENTRODT, J., LANDBECK, G.

Störungen der Blutstillung durch Bleomycin nach arterieller
Perfusion von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.

2nd Congress of the European Association for Maxillofacial
Surgery, Zürich, 1974

HUNTINGTON, M. C., DUPRIEST, R. W., FLETCHER, W. S.

Intraarterial bleomycin therapy in inoperable squamous cell
carcinomas.

Cancer 31, 153, 1973

JESSE, R., VILLARREAL, R., LATAYE, V., RUFINO, C., HICKEY, R.

Intraarterial infusion for head and neck cancer.

Arch. Surg. 88, 618, 1964

KARAKOUSIS, C. P., KANTER, P. M., LOPEZ, R., MOORE, R., HOLYOKE, E. D.

Modes of regional chemotherapy.

J. Surg. Res. 26, 134, 1979

KLOPP, C. T., ALFORD, T. C., BATEMAN, J., BERRY, G. N., WIPSHIP, P.

Fractionated intreaarterial cancer chemotherapy with
methyldiamine hydrochloride: Preliminary report.

An.. Surg. 132, 811, 1950

KONO, A., MATSUSHIMA, Y., KOJIMA, M., MAEOA, T.

Cobalt chelate of bleomycin. I. Physio-chemical properties
and distribution in tumor bearing mice.

Chem. Pharm. Bull. 25, 1725, 1977

KUNIMOTO, T., HORI, M., UMEZAWA, H.

Modes of action of phleomycin, bleomycin and formycin on
Hela S 3 cells in synchronized culture.

J. Antibiot., Ser. A 20, 277, 1967

MATRAS, H., BÜRKLE, K., WATZEK, G., KÜHBÖCK, J., PÜTZI, P., DIMOPOULOS, J.

Concept of cytostatic therapy in advanced tumours of head
an neck.

J. max-fac. Surg. 7, 150, 1979

NAGAI, K., SUZUKI, H., TANAKA, N., UMEZAWA, H.

Decrease of melting temperature and single strand scission
of DNA by bleomycin in the presence of 2-mercaptoethanol.

J. Antibiot., 22, 569, 1969 (a)

NAGAI, K., YAMAKI, H., SUZUKI, H., TANAKA, N., UMEZAWA, H.

The combined effects of bleomycin and sulphhydryl compounds
on the thermal denaturation of DNA.

Biochim. Biophys. Acta 179, 165, 1969 (b)

OPPENHEIMER, N., RODRIGUEZ, L., HECHT, S.

Proton Nuclear Magnetic Resonance. Study of the Structure of Bleomycin and the Zinc-Bleomycin Complex.

Biochemistry 18, 3439, 1979

PALADINE, W., CUNNINGHAM, T. J., SPONZO, R., DONOVAN, M., OLSON, K., HORTON, J.

Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusion.

Cancer 38, 1903, 1976

PAPYRUS, Ebers

Lehre von der Krebskrankheit. Ed.: Wolff, J., Gustav Fischer Verlag, Jena 1914

ROBBINS, P. J., SILBERSTEIN, E. B., FORTMAN, D. C.

¹¹¹In-bleomycin kinetics in mice bearing transplantable tumours of lung, skin and bone.

J. Nucl. Med. 15, 273, 1974

SCHEUNEMANN, H.

Experimentelle und klinische Untersuchungen zur intra-arteriellen Chemotherapie inoperabler Tumoren im Kiefer-Gesichts-Bereich.

Hanser-Verlag, München, 1966

SHANTA, V., KRISHNAMURTHI, S.

Combined therapy of oral cancer bleomycin and radiation: A clinical trial

Clin. Radiol. 28, 427, 1977

SINDRAM, P. J., SNOW, G. B., van PUTTEN, L. M.

Intra-arterial infusion with methotrexate in the rat.

Br. J. Cancer 30, 349, 1974

STEHLIN, J. S., CLARK, R. L., DEWEY, W. C.

Continuous monitoring of leakage during regional perfusion.
Arch. Surg. Chicago 83, 943, 1961

SUZUKI, H., NAGAI, K., YAMAKI, H., TANAKA, N., UMEZAWA, H.

Mechanism of action of bleomycin. Studies with the growing
culture of bacterial and tumor cells.
J. Antibiot., Ser. A. 21, 379, 1968

TINDEL, S.

Intra-arterial chemotherapy for recurrent neoplasms.
JAMA 200, 913, 1967

UMEZAWA, H., ISHIZIKA, M., HORI, S., CHIMURA, H., TAKEUCHI, T.

The distribution of ^3H -bleomycin in mouse tissue.
J. Antibiot. 21, 638, 1968

VAN de POLL, M., VERSLUIS, A., RASKER, J., JURJENS, H., WOLDRING, M.

Labelling of bleomycin with cobalt-57, indium-111,
technetium-99m, mercury-197, lead-203, and copper-67.
Nucl. Med. 15, 86, (1976)

YEH, S. B. J., GRANDO, R., YOUNG, C. W., BENNA, R. S.

Studies of indium labelled bleomycin in man and
experimental animals. Recent Advances in Nuclear Medicine.
Proceedings of the First World Congress of Nuclear
Medicine, 928, 1974

ZIMMERMANN, M., HALE, T.

Verteilungsstudie mit ^{57}Co -, ^{51}Cr -, ^{111}In - und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -
Bleomycin in Mäusen mit einem soliden Ehrlich Karzinom.
Nucl. Med. 15, 176, 1976

WATKINS, E. Jr., SULLIVAN, R. D.

Cancer chemotherapy by prolonged arterial infusion.
Surg. Gynecol. Obstet. 118, 1, 1964

Die Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit wurden im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin in der Abteilung für Kieferchirurgie und Plastische Gesichtschirurgie (Leiter: Prof. Dr. Dr. R. Stellmach) und im Institut für Nuklearmedizin (Leiter: Prof. Dr. K. Oeff) durchgeführt.

Es ist mir ein großes Bedürfnis, Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. J. Bier für die Überlassung des Themas, seine jederzeit gewährte Unterstützung sowie für die vielseitige Förderung herzlichst zu danken.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Jürgen Franke und Herrn Horst Kauert für ihre freundliche Hilfe im Labor.

Lebenslauf

- 22.08.1950 geboren in Büren/Westf. als Sohn des Kfz.-Mechanikers
Wilhelm Löer und seiner Ehefrau Luise, geb. Sprenger
- 1957 - 1961 Besuch der Volksschule Dortmund
- 1961 - 1967 Besuch der Friedrich-List-Realschule in Dortmund
Abschluß Mittlere Reife
- 1967 - 1970 Kaufmännische Lehre als Großhandelskaufmann
Abschluß mit der Kaufmannsgehilfenprüfung
- 1970 - 1971 Kaufmännischer Angestellter in Berlin
- 1971 - 1973 Lastwagenfahrer in Berlin
- 1973 - 1975 Betriebswirtschaftsstudium an der Fachhochschule für
Wirtschaft in Berlin, Hochschulreife mit der
Vorprüfung an der FHW Berlin
- 1975 - 1976 Zahnmedizinstudium an der Freien Universität Berlin
- 1976 - 1981 Medizinstudium an der Freien Universität Berlin
Abschluß mit dem medizinischen Staatsexamen am
4. Dezember 1981
- 1982 - 1983 Assistenzarzt an der Inneren Abt. des Kreiskranken-
hauses Lichtenfels
- 1983 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Abt. für
Allgemeine Nuklearmedizin der J. W. Goethe-Universität
Frankfurt

